Aus der Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie
(Leiter: Prof. Dr. med. U. Göbel)
des Zentrums für Kinderheilkunde der Universität Düsseldorf

# PSYCHOMETRISCHE UNTERSUCHUNG BEI KINDERN MIT AKUTER LYMPHATISCHER LEUKÄMIE IN LANGZEITREMISSION

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Bernd-Willi Zanke
1985

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie
(Leiter: Prof. Dr. med. U. Göbel)
des Zentrums für Kinderheilkunde der Universität Düsseldorf

# PSYCHOMETRISCHE UNTERSUCHUNG BEI KINDERN MIT AKUTER LYMPHATISCHER LEUKÄMIE IN LANGZEITREMISSION

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Bernd-Willi Zanke
1985

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan der
Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr.A. Hopf

Referent
gez.: Priv.-Doz. Dr.H. Jürgens

Korreferent

gez.: Prof. Dr. H.J. Steingrübe

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | Verzeichnis der Abkürzungen | 1 |
| 1.1. | Die akute lymphatische Leukämie (ALL) im Kindesalter | 2 |
| 1.2. | Die Therapie der akuten lymphatischen Leukämie | 9 |
| 1.3. | Neurologische und neuropsychologische Begleitwirkungen der Therapie | 13 |
| 2. | Patienten und Methoden | 17 |
| 3. | Ergebnisse | 27 |
| 4. | Diskussion | 34 |
| 5. | Zusammenfassung | 38 |
| 6. | Literaturangaben | 39 |
| 7. | Tabellarischer Anhang | 43 |

## VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

| | |
|---|---|
| ALL | Akute lymphatische Leukämie |
| AV | Allgemeines Verständnis |
| AW | Allgemeines Wissen |
| BE | Bilderergänzen |
| BO | Bilderordnen |
| FL | Figurenlegen |
| GF | Gemeinsamkeitenfinden |
| HAWIE | Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene |
| HAWIK | Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder |
| Hb | Hämoglobin |
| IQ | Intelligenzquotient |
| IQG | Gesamt-Intelligenzquotient |
| IQH | Handlungs-Intelligenzquotient |
| IQV | Verbal-Intelligenzquotient |
| i.th. | intrathekal |
| i.v. | intravenös |
| MT | Mosaik-Test |
| MTX | Methotrexat |
| p.o. | per os |
| RD | Rechnerisches Denken |
| WP | Wertpunkte |
| WT | Wortschatztest |
| ZN | Zahlennachsprechen |
| ZNS | Zentralnervensystem |
| ZS | Zahlen-Symbol-Test |

# 1. Einleitung

## 1.1. DIE AKUTE LYMPATISCHE LEUKÄMIE (ALL) IM KINDESALTER

Definition: Die Leukämien stellen eine Gruppe von Erkrankungen des blutbildenden Gewebes dar, die durch eine unkontrollierte Proliferation, Reifung und Ausschüttung von malignen Vorläuferzellen gekennzeichnet ist. Unbehandelt nehmen sie einen fatalen Verlauf (MC ELWAIN, 1975).

Mit 500 - 600 Erkrankungsfällen pro Jahr allein in der Bundesrepublik Deutschland ist die Leukämie die häufigste bösartige Erkrankung im Kindesalter. Sie betrifft beide Geschlechter im Verhältnis (♂ : ♀) 3 : 2 (HERTL und LANDBECK, 1969). Ein deutlicher Altersgipfel liegt bei 2 - 5 Jahren (LAMPERT, 1980).

Nach zellmorphologischen, zytochemischen sowie nach klinischen Kriterien differenziert man verschiedene Formen der Leukämie, die sich in der Häufigkeit ihres Auftretens erheblich voneinander unterscheiden. Akute Formen machen allein etwa 96 % der Leukämien im Kindesalter aus; unter ihnen ist mit ca. 82 % die akute lymphatische Form die bei weitem häufigste. Einen genaueren Oberblick über die verschiedenen Leukämieformen und ihre Häufigkeit bietet Tabelle 1 (Seite 3).

Zur Ätiologie der Leukämie gibt es verschiedene Oberlegungen. Genetische, viral-infektiöse, immunologische und Umweltfaktoren sowie mehrere dieser Faktoren im Zusammenspiel werden für die Entstehung der Leukämie verantwortlich gemacht (BAEHNER, 1978). So wurden myeloische Leukämien vermehrt bei Patienten mit chromosomalen Syndromen beobachtet. Das ebenfalls gehäufte Auftreten myeloischer Formen bei Radiologen sowie bei den Oberlebenden der Atombombenexplosionen in Hiroshima und Nagasaki machen die ursächliche Bedeutung ionisierender Strahlen für die Entstehung von Leukämien deutlich.

Tabelle 1

Inzidenz und Klassifikation der Leukämien im Kindesalter (nach Baehner, 1978)

| Klassifikation | Childrens Cancer Study Group (% von 1.770 Fällen) | Southwest Cancer Chemotherapie Study Group (% von 745 Fällen) |
|---|---|---|
| Akute lymphatische | 78 | 86 |
| lymphoblastische | 44 | 54 |
| undifferenzierte- "Stammzell" | 34 | 32 |
| Akute nichtlymphatische | 19 | 13 |
| myeloblastisch-promyelocytäre | 8 | 9 |
| monoblastisch-histiocytäre | 8 | 2 |
| myelomonoblastische | - | 2 |
| Erythroleukämie | 1 | - |
| Chronische | | |
| myloische (juvenile und Erwachsenenform) | 1 | < 1 |
| lymphatische | - | - |
| Nicht klassifizierte | 2 | 1 |

Patienten mit bestimmten Immundefekten erkranken hingegen häufiger an lymphatischen Leukämien, so daß der Verdacht besteht, eine gestörte Immunantwort des Organismus könnte möglicherweise die Entstehung einer Leukämie begünstigen (POPLACK, 1982).

Das klinische Erscheinungsbild der Leukämie wird bestimmt von Symptomen, die auf die Verdrängung des normalen blutbildenden Knochenmarks zurückzuführen sind. Im Vordergrund stehen Blässe, Blutungen und Fieber als Ausdruck der Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie. Die Patienten sind im allgemeinen abgeschlagen und wenig belastbar. "Knochenschmerzen" - vor allem in den langen Röhrenknochen - sind ein häufig zu beobachtendes Symptom, das unter Umständen schwer vom Erscheinungsbild einer juvenilen, rheumatoiden Arthritis oder einer Osteomyelitis zu unterscheiden ist (MC ELWAIN, 1975). Seltener sind Anzeichen einer Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS). Bei der klinischen Untersuchung findet sich meist eine Hepatosplenomegalie, seltener eine Lymphadenopatie. Im ganzen können die Symptome sich innerhalb von Tagen wie auch im Verlauf von Wochen und Monaten schleichend entwickeln (FERNBACH, 1977; LAMPERT, 1980).

Im Knochenmarksausstrich beherrschen leukämische Zellen das Bild. Das normale blutbildende Mark ist infiltriert oder verdrängt. In 80 % der Fälle findet sich eine Anämie (Hb $<$10g/dl). Zwei Drittel der Patienten haben Thrombozytenzahlen unter 100.000/µl. Im peripheren Blutbild hingegen können die Leukozytenzahlen normal (aleukämische Form), leicht erhöht ( 10.000-30.000/µl = subleukämische Form) oder stark erhöht ($>$30.000/µl) sein, wobei Formen mit erhöhter Zellzahl als prognostisch ungünstiger zu bewerten sind (MILLER, 1980). Zur definitiven Bestimmung des leukämischen Zelltyps werden besondere zytochemische Färbemethoden angewandt (PAS- Färbung, Myelo-Peroxidase-, unspezifische Esterase-, Chlorazetat-

Esterase-, saure Phosphatase-Reaktion). Zusätzlich können immunologische, biochemische oder cytogenetische Methoden hinzugezogen werden (HERTL und LANDBECK, 1969). Als weitere laborchemische Veränderungen finden sich häufig: eine Hyperuricämie, leichte Veränderungen des Leberstoffwechsels sowie gelegentlich Störungen des Calzium-, Phosphat- und Magnesiumstoffwechsels, vor allem unter der Therapie (POPLACK, 1982).

Außerhalb des Knochenmarks liegende Krankheitsherde sind oft zunächst klinisch unauffällig. Sie können nach erreichter Knochenmarksremission einen Rückfall verursachen, wenn sie therapeutisch nicht besonders angegangen werden. Am häufigsten betroffen sind ZNS, Leber, Testes, Niere und Milz (FERNBACH, 1977).

Die ZNS-Leukämie rückte als Komplikation der Leukämiebehandlung zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses. Durch die intravenöse Gabe cytostatischer Medikamente (s.u.) gelang es zwar, den Knochenmarksbefall zurückzudrängen und das Blutbild zu normalisieren, gleichzeitig beobachtete man jedoch mit steigender Oberlebenszeit eine Zunahme von ZNS-Komplikationen in Form von Hirnhautinfiltrationen. Diese wiederum erhöhten die Gefahr eines erneuten Knochenmarkrückfalls und verschlechterten somit die Prognose der betroffenen Patienten (HARDISTY und NORMAN, 1967; EVANS et al., 1970).

Eine eindeutige Verbesserung der Prognose gelang erst durch die Entwicklung präventiver ZNS-Therapien (AUR et al., 1971; PINKEL, 1971).

Man geht davon aus, daß es sich bei der ZNS-Leukämie um eine Absiedlung von Leukämiezellen handelt, da man große karyotypische Obereinstimmungen zwischen Leukämiezellen im Liquor und denen im Knochenmark fand (MASTRANGELO et al., 1970).

Autoptische Untersuchungen ergaben, daß die leukämischen Zellen

sich vom befallenen Knochenmark des Schädels über das ZNS ausbreiten (AZZARELLI und ROESSMANN, 1977). Andere Untersuchungen sprechen für einen hämatogenen Befall durch zirkulierende Zellen (THOMAS, 1965).

Der Obergang vom Knochenmark des Schädels zu den Hirnhäuten führt über Diploe- und Brückenvenen zur Arachnoidea. Zunächst werden oberflächliche, später tieferliegende Teile der Arachnoidea befallen. Es kommt zur Verklebung von Liquorkanälen und zur Kompression schmaler Venen. Das leukämische Infiltrat reicht meist bis zur Pia Mater; selten durchbricht es diese Grenze, so daß es zum Befall des Hirnparenchyms kommt (PRICE und JOHNSON, 1973). Hämatogener Befall könnte erklärt werden durch petechiale Hirnblutungen infolge starker Thrombozytopenie, in deren Verlauf Leukämiezellen die Venenwände durchdringen können. (MC ELWAIN, 1975).

Das klinische Erscheinungsbild der ZNS-Leukämie ist vielfältig: Kopfschmerzen, Obelkeit, Lethargie, Nackensteifigkeit sowie Papillenödem als Folge des erhöhten Hirndrucks werden beobachtet. Ebenso können isolierte Hirnnervenlähmungen auftreten. Infiltration des Hypothalamus führt zu Hyperphagie und pathologischer Gewichtszunahme. Spinale, epidurale Infiltration kann zum Bild eines Wurzelkompressionssyndroms führen (HERTL und LANDBECK, 1969).

Die Diagnose "ZNS-Leukämie" wird durch Lumbalpunktion und zytologische Liquoruntersuchungen gestellt. Es zeigen sich charakteristische Leukämiezellen und verminderte Liquor-Glukose-Werte (POPLACK, 1982).

Prognostische Faktoren, die eine Aussage über die wahrscheinliche Dauer der Remission und über die Oberlebenschancen der ALL-Patienten zulassen, sind das Alter bei Diagnose und die initiale Leukozytenzahl. Weitere Faktoren sind: Geschlecht, Rasse, Mediastinalbefall, Organomegalie, ZNS-Befall, Lymphadenopathie, initialer Hb-Wert, Thrombozytenzahl und Anzahl der

Rückfälle sowie Dauer bis zum Erreichen der Remission. Einen genaueren Oberblick über die einzelnen Faktoren und ihre Wertigkeit bietet Tabelle 2. Die beste Prognose haben Kinder im Alter zwischen 2 und 10 Jahren mit initial niedriger bis leicht erhöhter Leukozytenzahl. Jungen haben eine schlechtere Prognose als Mädchen.

Tabelle 2

Prognostische Faktoren der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter (MÖLLER, 1980)

| FAKTOR | GÜNSTIG | UNGÜNSTIG |
|---|---|---|
| Demographische Faktoren | | |
| Alter | 3 - 7 Jahre | $<2$ $>10$ Jahre |
| Rasse | weiß | schwarz |
| Geschlecht | weiblich | männlich |
| Leukämische Symptomatik | | |
| Initiale Leukozytenzahl | $<10 \times 10^9/l$ | $>50 \times 10^9/l$ |
| Adenopathie | nein | ja |
| ZNS-Befall zum Zeitpunkt der Diagnose | nein | ja |
| Hämaglobin | $<7$ g/100 ml | $>10$ g/100 ml |
| Thrombozytenzahl | $>100 \times 10^9/l$ | $<100 \times 10^9/l$ |
| Mediastinalverbreiterung | nein | ja |
| Morphologie und Histochemie | | |
| Lymphoblasten | $L_1$ | $L_2$ oder $L_3$ |
| PAS | positiv | negativ |
| $Ph^1$-Chromosom | nein | ja |
| Immunologische Faktoren | | |
| Immunglobuline | normales IgG, A, M | vermindertes IgG, A, M |
| Oberflächenmarker | "null-cell"-ALL | T- oder B-Zell-All |
| Ansprechen auf die Induktionstherapie | $M_1$-Mark am 14. Tag ($<5$ % Blasten) | $M_3$-Mark am 14. Tag ($>25$ % Blasten) |

## 1.2. DIE THERAPIE DER AKUTEN LYMPHATISCHEN LEUKÄMIE (ALL)

Primäres Ziel der ALL-Therapie ist das möglichst schnelle Erreichen einer kompletten Remission, d. h. eines Zustandes, in dem beim Patienten im peripheren Blut wie auch im Knochenmark keinerlei Anzeichen einer Leukämie zu finden sind (PINKEL, 1976). Im Knochenmark muß die Zahl lymphoblastischer Zellen weniger als 5 % betragen. Die Remission muß ebenso das ZNS wie alle anderen extramedullären Bereiche umfassen. Dies ist Voraussetzung für jede weitere Behandlung (LAMPERT, 1980). Eine Remission wird erreicht durch den Einsatz bestimmter Chemotherapeutika. Einige dieser Substanzen und ihre speziellen Wirkmechanismen finden sich in Tabelle 3. Ideale Medikamente sind solche, die selektiv leukämische Zellen angreifen, in ihrer Wirkweise nicht Zell-Zyklus- spezifisch sind und die die normale Myelopoese nur minimal beeinflussen. Unter kombiniertem Einsatz dieser Medikamente kann man Induktionsremissionsraten von 90 - 100 % erreichen (POPLACK, 1982). Eine häufige Kombination ist die von Prednison und Vincristin mit einem dritten oder sogar vierten Medikament wie L-Asparaginase oder Daunorubicin (MILLER, 1980). Weiterhin sehr bedeutend für die Dauer der Remission ist die Durchführung einer sogenannten ZNS-Prophylaxe, bestehend aus Schädelbestrahlung und/oder intrathekaler Applikation bestimmter Chemotherapeutika. Durch diese Darreichungsform werden höhere und somit effektivere Wirkspiegel erreicht als bei systemischer Anwendung. Die Dosierung von Schädelbestrahlung und Medikamenten in unterschiedlicher Kombination wurden und werden in groß angelegten Studien kontrolliert und in ihrer Effektivität miteinander verglichen (BAEHNER, 1978).

Nach erreichter Remission schließt sich an die "Induktionstherapie" eine "Erhaltungstherapie" an, ohne die die meisten Patienten innerhalb weniger Monate einen Rückfall erleiden würden (POPLACK, 1982).

Tabelle 3a

Übersicht der Zytostatika zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie (Baehner, 1978)

| Medikament | Gruppe | Wirkmechanismus | Dosierung | Nebenwirkung |
|---|---|---|---|---|
| Prednison | Steroid | Lympholyse Verhindert Eintritt in die S-Phase | 40 - 60 mg $m^2$/die oral | Hochdruck, Gewichtszunahme, Cushing, Persönlichkeitsveränderung, Osteoporose, Infektanfälligkeit, Diabetes mellitus, gastrointestinale Ulzerationen. |
| Cyclophosphamid | Alkylierende Substanz | Hemmt DNA-Synthese Arretiert Zellen in der Mitose. Stört Eintritt in S-Phase | 200 - 600 mg /$m^2$/Woche i.v. oder per os | Knochenmarkssuppressionen Alopezie, Anorexie, Nausea, Erbrechen, hämorrhagische Cystitis, Blasenfibrose, Sterilität. |
| L-Asparaginase | Enzym | Lympholyse Stört Eintritt in S-Phase | 10 ooo IE/ $m^2$/Woche i. venös | Hypersensitive Reaktionen. Hepatotoxisch, Koagulopathie, Fieber, Azotämie, Gewichtsverlust, Anorexie, Nausea, Diabetes mellitus, Pankreatitis, EEG-Veränderungen, Enzephalopathie. |

Tabelle 3b

Übersicht der Zytostatika zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie (Baehner, 1978)

| Medikament | Gruppe | Wirkmechanismus | Dosierung | Nebenwirkungen |
|---|---|---|---|---|
| Vincristin | Vinca Alkaloid | Behindert den Übergang von $G_0$ nach $G_1$ Behindert mitotische Spindelformation, stoppt Mitose in der Metaphase | 1,5 - 2,0 g/m²/Woche | Neurotoxisch (Parästhesien, Muskelschwäche, Ileus) Lokalreaktion nach paravasaler Injektion, Alopezie. |
| Methotrexat | Folsäure Antagonist | Hemmt DNA Synthese Hemmt Dihydrofolatreduktase | 80 mg/m²/ 14 Tage i.v. 12 mg/m² intrathekal | Knochenmarkssuppression, Megaloblastosis, orale und gastrointestinale Ulzera, hepatotoxisch, Nausea, Erbrechen. |
| 6-Merkaptopurin | Purin Antagonist | Hemmt DNA- und RNA-Synthese durch Einbau in DNA anstelle von Purin und durch Coenzymhemmung | 50 - 90 mg/my/die oral | Knochenmarkssuppression, hepatotoxisch, selten orale Ulzerationen, gelegentlich Nausea und Erbrechen |
| Daunorubicin | Antibiotikum | Blockierung der DNS-abhängigen RNS-Synthese | 1 - 1,5 mg/kg/Woche i.v. | Knochenmarkssuppression, orale Ulzerationen, Anorexie, Nausea, Erbrechen, Fieber, Alopezie, Kardiotoxizität |

Die Schemata sind einander sehr ähnlich. Auch hier wird die Kombination mehrerer Medikamente bevorzugt. Unterschiede bestehen bezüglich der Art der Kombination einzelner Medikamente sowie der Durchführung von Reintensivierungen. Die Dauer der Therapie erstreckt sich heute in den meisten Zentren über 2 Jahre, früher wurde die Dauertherapie bis zu 5 Jahre durchgeführt. Rückfälle bedürfen einer erneuten Induktionstherapie, bzw. einer dem Ort des Rückfalls entsprechenden zusätzlichen Behandlung (LAMPERT, 1980).

Genauere Schilderungen solcher Therapieprotokolle finden sich im Abschnitt "Patienten und Methoden".

## 1.3. NEUROLOGISCHE UND NEUROPSYCHOLOGISCHE BEGLEITWIRKUNGEN DER THERAPIE

Die Berücksichtigung der Hirnhäute als Haupt-Rückfallquelle bei der Therapie der ALL im Kindesalter und die daraus resultierenden spezifischen therapeutischen wie prophylaktischen Maßnahmen brachten eine eindeutige Verbesserung der Oberlebenschancen für die Patienten mit sich (AUR et al, 1971; PRICE und JOHNSON, 1973; AUR et al., 1978).

Gleichzeitig stellte sich jedoch die Frage nach den Auswirkungen dieser überaus aggressiven ZNS-Behandlungen auf die neurologisch wie psychologische Entwicklung der betroffenen Kinder.

PRICE und JAMIESON (1975) fanden bei 13 von 231 autoptisch untersuchten ALL-Patienten nach ZNS-Bestrahlung ($\geq$ 20 Gy) und systemischer MTX-Gabe zentralnervöse Veränderungen in Form einer subakuten Leukenzephalopathie, als deren klinisches Korrelat Ataxie, Krämpfe, Spastik, Demenz, Somnolenz und Koma anzusehen sind (LUDWIG et al., 1980). Ebenso beschrieb PRICE (1978) bei 28 von 163 Autopsien gefundene verkalkende Mikroangiopathien im Bereich des Putamens, die etwa 10 Monate nach Schädelbestrahlung ($\geq$15 Gy) aufgetreten waren. Zusätzlich wurden in benachbarten Hirngebieten dystrophische Calzifizierungen gefunden. Bei vier dieser Patienten waren fokale Krampfanfälle, EEG Veränderungen, Gangunsicherheit, Kopfschmerzen und Koordinationsschwierigkeiten beobachtet worden (PRICE und BIRDWELL, 1978; TERHEGGEN und LOWENTHAL, 1978). Als eine sehr häufige Folge der Bestrahlung ist das Apathie-Syndrom anzusehen, daß 4 - 6 Wochen nach Schädelbestrahlung auftritt und innerhalb von 1 - 2 Monaten spontan abklingt (LUDWIG et al., 1980).

Die durch Methotrexat induzierten Schäden reichen vom meningealen Syndrom über Polyneuropathien bis zur Encephalopathie als der wohl schwersten Ausprägungsform, deren klinisches Erscheinungsbild Paresen, Demenz, Sprachstörungen, Bewußtseinsstörungen und Kleinhirnsymptome umfaßt (TERHEGGEN, 1978; HAHNEFELD und RIEHM, 1979).

Angesichts der Vielzahl dieser jedoch zum Teil passageren neurologischen Auffälligkeiten gewinnt die Frage nach therapiebegleitenden und -überdauernden neuropsychologischen Veränderungen zunehmend an Bedeutung. Die Schwierigkeit ihrer Bestimmung wird aus der Anzahl zum Teil widersprüchlicher Untersuchungen deutlich. So untersuchten MEADOWS und EVANS (1976) 23 Kinder, die an Leukämie, Lymphomen oder maligner Histiocytose erkrankt waren, fünf und mehr Jahre nach Diagnosestellung. Vier von ihnen, die allesamt Methotrexat (MTX) und andere Medikamente über 2 bis 7 Jahre bekommen hatten, zeigten starke Veränderungen wie Krampfanfälle, Paraplegien und Demenz. Zehn zeigten leichte EEG-Veränderungen bzw. schwache klinische Auffälligkeiten. Sie alle erhielten MTX i. v. in Kombination mit anderen Medikamenten über 2 bis 6 Jahre, fünf von ihnen zusätzlich Schädelbestrahlung. Neun zeigten keinerlei neurologische oder psychologische Beeinträchtigung.

SONI et al. berichteten 1975 von zwei Untersuchungen: in einer prospektiven Studie untersuchten sie 34 Leukämiepatienten, die mit ZNS-Bestrahlung, bzw. ZNS-Bestrahlung in Kombination mit intrathekaler MTX-Gabe behandelt wurden, nach neurologischen und psychologischen Gesichtspunkten. Sie verglichen die Ergebnisse mit denen von Patienten mit soliden Tumoren, die an anderen Körperstellen bestrahlt wurden. In einer retrospektiven Studie wurden 11 Leukämiepatienten 4 Jahre nach craniospinaler Bestrahlung mit 12 Patienten ohne ZNS-Prophylaxe verglichen. In beiden Studien fand sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den Gruppen.

EISER und LANSDOWN (1977) untersuchten die intellektuelle Entwicklung von neun jüngeren und sechs älteren Kindern mit ALL, die mit Chemotherapie und ZNS-Bestrahlung behandelt worden waren. Die im Alter zwischen 2 und 5 Jahren erkrankten Kinder erzielten in den Bereichen Gedächtnis und motorische Geschicklichkeit etwas schlechtere Ergebnisse als ihre gesunden Altersgenossen. In einer weiteren, ebenfalls von EISER (1978) veröffentlichten Studie wurden 28 Kinder, 2 und mehr Jahre nach Ende der Chemotherapie in anhaltender Remission, mit standardisierten psychologischen Tests untersucht. Sieben von ihnen hatten keine ZNS-Bestrahlung erhalten, neun waren etwa 6 Monate nach Diagnosestellung bestrahlt worden, zehn Kinder 2 Monate nach Diagnose. Während die nicht-bestrahlten Kinder sowie die spät-bestrahlten durchschnittliche Ergebnisse im HAWIK (s.u.) erzielten, lagen die früh-bestrahlten Kinder in ihren Leistungen darunter.

WALTHER et al. (1981) untersuchten 56 Patienten, die nach Diagnose einer ALL bzw. eines maligenen Lymphoms im Mittel 3 Jahre überlebt hatten. Alle waren mit einer Polychemotherapie und Schädelbestrahlung behandelt worden. In der umfassenden neurologischen wie neuropsychologischen Untersuchung zeigten sich grobmotorische Koordinationsstörungen, vor allem bei Kindern, die im Alter unter 4 Jahren erkrankt waren. Das Niveau der kognitiven Entwicklung zeigte sich insgesamt als etwas angehoben, während sich Konzentration, auditives Kurzzeitgedächtnis und graphomotorische Funktionen als beeinträchtigt erwiesen. Auffällig war bei diesen Kindern ebenfalls eine erhöhte Reflexivität mit verlangsamtem Arbeitstempo und wiederholter Lösungskontrolle.

Eine weitere retrospektive Studie von GOFF et al. (1980) vergleicht 37 Langzeit-Überlebende mit 18 neu diagnostizierten ALL-Patienten. Die langzeitüberlebenden Patienten hatten alle

eine Behandlung mit ZNS-Prophylaxe abgeschlossen und lebten seither mindestens fünf Jahre in Remission. Während in der Gruppe der neu diagnostizierten Patienten durchschnittliche Intelligenzleistungen erzielt wurden, lagen die Werte der meisten Langzeit-Überlebenden unter dem Bevölkerungsdurchschnitt, als Ausdruck der Gedächtnisschwäche und vermehrten Ablenkbarkeit gerade bei jüngeren Patienten.

SCHULER et al. (1981) untersuchten 48 Kinder mit ALL in Langzeitremission nach unterschiedlich dosierter Schädelbestrahlung. Die im Alter unter 6 Jahren erkrankten Kinder zeigten schlechtere Ergebnisse als ältere Patienten. Ihr Handlungs-IQ lag niedriger als ihr Verbal-IQ. Eine Abhängigkeit von der jeweiligen Bestrahlungsdosis zeigte sich jedoch nicht.

In der hier vorliegenden Analyse soll der Versuch unternommen werden, durch direkte Gegenüberstellung unterschiedlich therapierter Patientengruppen (bestrahlte und nicht-bestrahlte Leukämiepatienten) Unterschiede im allgemeinenen Leistungsniveau aufzudecken und die Art einer eventuellen Störung näher zu bestimmen. Dabei soll versucht werden, möglichst große Übereinstimmung bezüglich der Therapie innerhalb der einzelnen Gruppen zu erreichen, um damit die einzelnen Therapieformen als Einflußfaktoren klarer zu isolieren als in den zuvor geschilderten Untersuchungen.

So wurden Patienten ausgewählt, die 1. zum Zeitpunkt der Untersuchung die Therapie abgeschlossen hatten; 2. sich in anhaltender Erstremission befanden und die 3. keinen initialen ZNS-Befall gezeigt hatten.

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

Untersucht wurden drei Gruppen von jeweils 13 Patienten. Bei Gruppe 1 und 2 handelt es sich um Leukämiepatienten, aufgeteilt nach verschiedenen Arten der durchgeführten ZNS-Prophylaxe. Um zusätzlich zu den beiden zu untersuchenden möglichen Einflußfaktoren - ZNS-Prophylaxe mit Schädelbestrahlung bzw. ZNS-Prophylaxe ohne Schädelbestrahlung - dem von DOUGLAS (1975), QUINTON und RUTTER (1976) beschriebenen Einfluß des Krankenhausaufenthaltes auf die Entwicklung und das Verhalten von Kindern Rechnung zu tragen, wurde auch eine Gruppe von Patienten untersucht, die wegen Hüftgelenksdysplasien in der Orthopädischen Universitätsklinik behandelt worden waren.

Die Patienten der Gruppe 1 waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 9 und 24 Jahre alt; (mittleres Alter 15,0 Jahre). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 6,65 Jahren (2 bis 12 Jahre). Alle hatten seit mindestens 2 Jahren die Therapie abgeschlossen und befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in anhaltender Erstremission. Der mittlere Abstand vom Zeitpunkt der Diagnose betrug 8,15 Jahre. Keiner der Patienten hatte einen initialen ZNS-Befall, alle erhielten jedoch im Rahmen der Therapie eine ZNS-Prophylaxe in Form von intrathekalen Methotrexatgaben ohne Schädelbestrahlung.

Das bei der Mehrzahl von ihnen angewandte ALGB 6801 Schema nach HOLLAND und GLIDEWELL (1972) sei nachfolgend kurz beschrieben:

Die Induktionsbehandlung wird durchgeführt mit Prednison 120mg/m²/ die per os und Vincristin 2 mg/m²/Woche i.v. für 28 Tage unter gleichzeitigem Beginn der ZNS-Prophylaxe in Form intrathekaler MTX-Gaben von 12 mg/m² am 1., 8., 15. und 22. Tag. Bei Vollremission beginnt nach 4 Wochen die Dauerbehandlung mit MTX 15 mg/m² p.o. und 6-Mercaptopurin 90 mg/m²/Tag per os. Begleitend wird eine Zusatzbehandlung durch-

geführt: Reintensivierungen mit Vincristin und Prednison sowie i. th. MTX-Gaben in der letzten Woche des 2., 3., 4., 5. und 6. Monats. Anschließend jeweils 2 Wochen im 6. und 12. Monat und drei Wochen im 12., 18. und jedem weiteren 6. Monat (HOLLAND und GLIDEWELL, 1972).

Die in Gruppe 2 untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 9 und 18 Jahre alt ($\bar{x}$ = 12,5 Jahre). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 4,9 Jahren; der Abstand zur Diagnose betrug im Mittel 7,5 Jahre. Bis auf 2 Patienten waren alle mehr als 2 Jahre aus der Therapie. Zwölf befanden sich in anhaltender Erstremission. Ein Patient war wegen eines Hodenrezidivs nachbehandelt worden, lebte aber nunmehr seit 7 Jahren in Remission. Auch in dieser Gruppe hatte keiner der Patienten einen initialen ZNS-Befall. Sie alle hatten im Rahmen der Therapie eine ZNS-Prophylaxe in Form von intrathekalen MTX-Gaben kombiniert mit 24 Gy Schädelbestrahlung erhalten.

Die hier vorrangig durchgeführte "Totale Therapie" nach der von PINKEL durchgeführten Therapiestudie VII sei ebenfalls kurz beschrieben:

In der Induktionsphase werden Prednison 40 - 60 mg/m²/Tag p.o. und Vincristin 1,5 mg/m²/Woche i.v. über 28 Tage gegeben. Nach erreichter Remission beginnt die ZNS-Prophylaxe, bestehend aus ZNS-Bestrahlung (24 Gy) und gleichzeitiger fünfmaliger Gabe von MTX intrathekal. Nach Beendigung der ZNS-Prophylaxe folgt die Dauertherapie: 6-Mercaptopurin 50 mg/m²/ Tag p.o., Methotrexat 20 mg/m²/Woche p.o. und Cyclophosphamid 200 mg/m²/Woche. Die Dauertherapie wird begleitet von Reintensivierungen mit Vincristin und Prednison 1/4 jährlich über 2 Wochen (PINKEL, 1971; PINKEL et al., 1971).

Die orthopädischen Patienten der dritten Gruppe wurden nach folgenden Kriterien ausgesucht:

1) wiederholte Krankenhausaufnahmen 2) mindestens ein stationärer Aufenthalt von 4 Wochen Dauer 3) keine chronische oder bösartige Erkrankung in der Anamnese.

Diese Kriterien wurden angewandt, um den Krankenhausaufenthalt als möglichen Einflußfaktor auf die allgemeine Intelligenzentwicklung unabhängig von Chemotherapie und Bestrahlung untersuchen zu können.

Getestet wurden 13 Patienten zwischen 9 und 24 Jahren, die wegen Operationen nach CHIARI (1953) und SALTER (1961) 4 Wochen oder länger stationär in der Orthopädischen Universitätsklinik Düsseldorf behandelt worden waren. Die Altersverteilung zum Operationszeitpunkt stimmt in etwa mit dem Spektrum der Diagnosealter in den Leukämiegruppen überein (mittleres Alter bei Operation = 5,9 Jahre).

Die Leukämiepatienten waren zwischen 1968 und 1981 an folgenden Krankenhäusern behandelt worden:

- Universitätskinderklinik Düsseldorf
  (16 Patienten)
- Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf
  (4 Patienten)
- Kinderkrankenhaus der Stadt Köln
  (4 Patienten)
- Elisabeth-Krankenhaus Mönchengladbach-Rheydt
  (2 Patienten)

Um einen Vergleich mit den in der Einleitung geschilderten Untersuchungen zu ermöglichen, wurden, ebenso wie in diesen,

folgende standardisierte Tests verwandt:

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE), der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK) sowie der Benton-Test. Kinder bis zum einschließlich 14. Lebensjahr wurden mit dem HAWIK, alle älteren Patienten mit dem HAWIE untersucht. Der Benton-Test wurde in allen Altersstufen durchgeführt.

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene ist die deutsche Bearbeitung der "Wechsler-Bellevue-Adult-Intelligence- Scala". Sein Konzept beruht auf der von SPEARMAN aufgestellten "Zwei-Faktoren-Theorie". Danach können alle intellektuellen Fähigkeiten als Funktion zweier Faktoren ausgedrückt werden: Einem allgemeinen oder intellektuellen Faktor, der allen Fähigkeiten gemeinsam ist, und einem anderen spezifischen Faktor, der für jede besondere Fähigkeit spezifisch und in jedem Fall verschieden von denen aller anderen Fähigkeiten ist. Darauf basierend definiert Wechsler: "Intelligenz ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinanderzusetzen. Sie ist global, weil sie das Individuum als Ganzes charakterisiert. Sie ist zusammengesetzt, weil sie aus Elementen oder Fähigkeiten besteht, die, wenn auch nicht vollständig unabhängig, doch qualitativ unterscheidbar sind." (WECHSLER, 1964).

Durch Messung dieser Fähigkeiten kommt er schließlich zur Bewertung der Intelligenz, wobei jedoch die Summe der Fähigkeiten dieser nicht gleichzusetzen ist. Für die Ergebnisse intelligenten Verhaltens ist ebenso die Art der Kombination solcher Fähigkeiten sowie die Beeinflussung durch Trieb und Anreiz bedeutend.

Der Test besteht aus insgesamt 11 Untereinheiten, die zu einem Handlungsteil und einem Verbalteil zusammengefaßt sind. Bei der Durchführung wie auch bei der Bewertung dieser Testteile ist der Untersucher an strenge Bestimmungen gebunden. Die einzelnen Untertests sowie die darin aufgeführten Operationen seien nachfolgend kurz beschrieben:

VERBALTEIL

1. Allgemeines Wissen: Es werden dem Probanden 25 Fragen
AW aus verschiedenen Wissensgebieten gestellt.

2. Allgemeines Verständnis: Dem Probanden werden mündlich 10
AV Fragen gestellt. Inhalt der Fragen sind Probleme des täglichen Lebens.

3. Zahlennachsprechen: Der Proband soll mündlich vorgegebene
ZN Zahlenreihen nachsprechen. Die Länge der Zahlenreihen nimmt der Reihenfolge nach zu.
Teil 1 des Tests: Zahlen vorwärts nachsprechen.
Teil 2 des Tests: Zahlen rückwärts nachsprechen.

4. Rechnerisches Denken: Der Untertest besteht aus 10
RD Rechenaufgaben, von denen die ersten 8 mündlich, die letzten beiden schriftlich gegeben werden.

5. Gemeinsamkeiten finden: Dem Probanden wird mündlich
GF eine Liste von 12 Wortpaaren vorgegeben; seine Aufgabe ist es, den gemeinsamen Oberbegriff zu finden.

6. Wortschatztest: Es werden bis zu 42 Wörter vorgegeben,
WT deren Bedeutung der Proband erklären oder definieren soll.

HANDLUNGSTEIL

7. Zahlen-Symbol-Test: Der Proband soll in vorgegebener Weise
ZS bestimmte Symbole bestimmten Ziffern zuordnen.

8. Bilderordnen: Der Proband soll Serien von einzelnen
BO Bildern, die bestimmte Begebenheiten schildern, so ordnen, daß der zugrunde gelegte Sinn wieder erkennbar wird.

9. Bilderergänzen: Dem Probanden werden der Reihe nach
BE 10 Bilder vorgelegt, auf denen jeweils ein wichtiges Teil fehlt, das er benennen muß.

10. Mosaik-Test: Mit Hilfe von 4 - 16 Würfeln soll der Proband
MT bis zu 7 Muster nachlegen, die ihm anhand eines Bildes vorgezeigt werden.

11. Figurenlegen: In drei Aufgaben soll der Proband jeweils Papp-
FL stücke zu einer Figur zusammenlegen.

Die Antworten werden nach vorgegebenen Richtlinien bewertet und für jeden Untertest zu einem Rohwert addiert. Diese Rohwerte werden mittels einer Tabelle in äquivalente Wertpunkte transformiert, die in ihrer Summe einem altersspezifischen Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ entsprechen. Zur Intelligenz-Klassifizierung siehe Tabelle 4.

Tabelle 4

Intelligenzklassifizierung nach dem IQ
(nach WECHSLER, 1964)

| KLASSIFIZIERUNG | IQ-GRENZEN |
|---|---|
| Extrem niedrige Intelligenz (Schwachsinn) | 62 und weniger |
| Sehr niedrige Intelligenz | 63 - 78 |
| Niedrige Intelligenz | 79 - 90 |
| Durchschnittliche Intelligenz | 91 - 109 |
| Hohe Intelligenz | 110 - 117 |
| Sehr hohe Intelligenz | 118 - 126 |
| Extrem hohe Intelligenz | 127 und mehr |

Die diagnostischen Leistungen des Tests bestehen laut WECHSLER (1964) in:

a) der Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus, wobei alle IQ-Werte auf verschiedene Altersstufen miteinander vergleichbar sind, da der Abweichungs-IQ die relative Position eines Individuums bezogen auf seine Altersgruppe angibt.

b) Diagnose spezieller Syndrome aufgrund einer Profilanalyse. So sollen z. B. organische Hirnerkrankungen durch Absinken der Leistung im Zahlen-Symboltest, Mosaik-Test und Figurenlegen charakterisiert sein.

c) der Ermittlung des Abbaues oder des Verlustes intellektueller Fähigkeiten durch zunehmendes Alter oder infolge Hirnerkrankungen bzw. Geisteskrankheit mit Hilfe des Abbauindexes. (WECHSLER, 1964; SCHMIDTCHEN, 1975).

Das Konzept des Hamburg-Wechsler-Intelligenztestes für Kinder ist mit dem des Erwachsenentestes identisch. Er stellt die deutsche Bearbeitung der "Wechsler Intelligence-Scale-for-Children" dar. Die Anzahl der Untertests und ebenso deren Form entspricht der des HAWIE. Lediglich inhaltlich sind die Untertests der Vorstellungswelt der Kinder angeglichen.

Auch durch diesen Test soll, laut WECHSLER, das allgemeine Leistungsniveau erfaßt werden. Ebenso sollen aus dem Testprofil Rückschlüsse auf eventuell vorhandene Hirnschädigungen möglich sein (WECHSLER, 1966).

Zur Feststellung des allgemeinen Leistungsniveaus hat sich der HAWIK bzw. HAWIE gut bewährt (THOMAS und DAHL, 1969). Aus diesem Grunde wurde er zur Durchführung der hier vorliegenden Untersuchung herangezogen. Fragwürdig hingegen ist die Diagnose eventuell vorhandener Hirnschädigungen anhand der von WECHSLER vorgeschlagenen Profilinterpretation. Sie ist laut THOMAS und DAHL (1969) aufgrund technischer und psychologischer Mängel nicht mehr vertretbar.

In bezug auf die Erfassung bestimmter Teilleistungsstörungen liegt der Sinn des HAWIK bzw. HAWIE darin, daß mit seiner Hilfe 1. generelle Minderbegabung und Schwachsinn ausgeschlossen werden können und sich 2. grobe Anhalte für Teilleistungsstörungen finden lassen (LEMPP, 1979).

Beim Benton-Test handelt es sich um einen Non-Verbalen-Intelligenztest. Er prüft die Entwicklung der visuellen Merkfähigkeit, indem er die Fähigkeit des Probanden überprüft, geometrische Figuren aufzufassen, sie gestaltlich zu gliedern und zeichnerisch zu reproduzieren. Es stehen dazu drei Serien (C,D,E) von jeweils 10 Bildern zur Verfügung; zusätzlich eine Wahlform (Multiple- choice-Form F und G). Auf den Bildern sind eine oder mehrere Figuren abgebildet. Sie werden dem Probanden einzeln dargeboten.

Für die Art und Weise der Darbietung sind verschiedene Instruktionen zur Auswahl gegeben (BENTON, 1981).

Instruktion A: (Standardform) 10 Sekunden Darbietungszeit zur Beobachtung; danach Entfernen der Vorlage und Reproduktion aus dem Gedächtnis auf ein weißes Blatt Papier (DIN A 5).

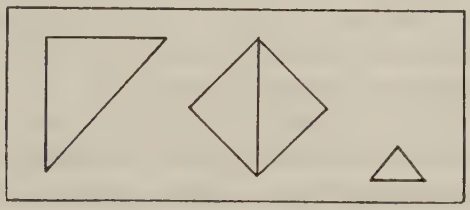
Instruktion B: 5 Sekunden Darbietungszeit, sonst wie A.

Instruktion C: Einfaches Abzeichnen der Figuren.

Instruktion D: 10 Sekunden Darbietungszeit, 15 Sekunden Pause, danach Reproduktion wie bei A.

Ein Beispiel für die verwendeten Bildvorlagen bietet Abbildung 1.

Abb. 1



Die Testauswertung berücksichtigt:

1. die Anzahl der Fehler
2. die Art der Fehler
3. die Anzahl der richtigen Wiedergaben

Die Fehlerzuordnung erfolgt nach den von BENTON vorgegebenen Regeln. Danach gibt es sechs verschiedene Fehlertypen:

a) Auslassungsfehler
b) Entstellung
c) Perseveration
d) Drehung
e) Fehlplazierung
f) Größenfehler

Diese Fehlertypen lassen eine weitere Gliederung in 27 Grundfehler und 62 spezifische Fehler zu. Sowohl für die Anzahl der Fehler als auch für die Anzahl der richtigen Wiedergaben existieren altersbezogene Normwerte.

Die diagnostische Leistung des Tests besteht nach BENTON in der Erfassung von Störungen visueller Merkfähigkeit. Als Ursache solcher Störungen kommen in Frage:

a) Mangel an genügender Mühegabe bei ablehnend eingestellten asozialen oder paranoiden Patienten
b) Unfähigkeit zur Reproduktion bei depressiven Patienten, besonders bei komplexeren Vorlagen
c) Unfähigkeit zur Reproduktion bei Patienten, die durch ernsthafte organische Krankheiten behindert sind, besonders bei komplexeren Vorlagen
d Autistisches Verhalten bei schizophrenen Patienten, das zu irrelevanten Reproduktionen führt
e) Gestörte graphomotorische Fähigkeit und ungenügende Einstellung auf die Aufgabe wegen mangelnder Ausbildung und Fehlens entsprechender sozialer Erfahrung
f) Hirnverletzungen oder Hirnerkrankung.

Aufgrund seiner besonderen Empfindlichkeit gegenüber zerebralpathologischen Erscheinungen wurde dieser Test zur Untersuchung herangezogen. Es wurde dabei die Bilderserie C unter Instruktionsform A gewählt.

Die Untersuchung erstreckte sich von Februar 1982 bis Februar 1983. Nach telefonischer Absprache mit den Eltern wurden die Kinder in die Medizinisch-Psychologische Abteilung der Universitätskinderklinik bzw. in die anderen Krankenhäuser bestellt. In wenigen Ausnahmefällen mußten Kinder aufgrund des allzu weiten Weges zur Klinik im Elternhaus untersucht werden. Die Tests selbst wurden mit den einzelnen Kindern allein, ohne Beisein der Eltern durchgeführt. Die Auswertung erfolgte nach statistischen Verfahren unter Zuhilfenahme des BMDP-Programmpaketes (Varianzanalyse) (1980).

## 3. ERGEBNISSE

Da keiner der hier untersuchten Patienten zuvor psychische Auffälligkeiten gezeigt hatte, war von keinem Kind der IQ vor Erkrankung bekannt. Die Einzelergebnisse sind im tabellarischen Anhang (Seite 43) wiedergegeben.

Die Gesamtgruppen zeigten im Vergleich der Ergebnismittelwerte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,05$; BMDP, 1980). Die Durchschnitts-Verbal-IQ aller drei Gruppen lagen im Normalbereich (91 - 109 = durchschnittliche Intelligenz), wobei die Gruppe der bestrahlten Kinder etwas bessere Leistungen zeigte als die übrigen Gruppen. Deutlich höher lagen in allen drei Gruppen die Handlungs-IQ. Die Mittelwerte waren auch hier im durchschnittlichen Bereich, bei den bestrahlten Kindern sogar im überdurchschnittlichen Bereich.

Somit lagen die Gesamt-IQ aller drei Gruppen im Mittelwert bei 103 (nicht bestrahlt und orthopädisch) bzw. bei 109 (bestrahlt). Der Vergleich der durchschnittlichen Leistungen in den einzelnen Untertests ergab gleichfalls keinerlei signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen. Im allgemeinen erzielten die Kinder der Gruppe 2 (bestrahlt) etwas bessere Ergebnisse als die der beiden anderen Gruppen. Nur in den Untertests "Rechnerisches Denken", "Allgemeines Verständnis" und "Zahlennachsprechen" waren ihre Ergebnisse schlechter. Eine Darstellung der durchschnittlichen Leistungen aller Gesamtgruppen findet sich in Abbildung 2 (Seite 28).

Weiterhin wurden die einzelnen Gruppen aufgeteilt nach Patienten, die 1. zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. Operation jünger als 6 Jahre waren und 2. solchen, die 6 Jahre oder älter waren.

Der rechnerische Vergleich zeigte als einzigen signifikanten Unterschied die deutlich schlechtere Leistung der älteren,

Abbildung 2: Ergebnismittelwerte der Gesamtgruppen im HAWIE bzw. HAWIK

( Abkürzungen siehe Verzeichnis S. 1 )

nicht bestrahlten Kinder (≥ 6 Jahre bei Diagnose) im Verhältnis zu den älteren, bestrahlten Kindern (≥ 6 Jahre bei Diagnose) im Untertest "Gemeinsamkeitsfinden". Im ganzen waren sowohl im Vergleich bei den Älteren (≥ 6 Jahre bei Diagnose) als auch bei den Jüngeren (<6 Jahre bei Diagnose) die durchschnittlichen Leistungen der bestrahlten Kinder etwas besser als die der übrigen Kinder. Ausnahmen bilden in der Gruppe (≥ 6 Jahre bei Diagnose) die Untertests "Zahlen-Symbol-Test", "Bilderergänzen" und "Bilderordnen", in der Gruppe (<6 Jahre bei Diagnose) die Untertests "Rechnerisches Denken" und "Zahlennachsprechen".

Der durchschnittliche Handlungs-IQ hebt sich bei den bestrahlten Kindern (< 6 Jahre bei Diagnose) deutlicher von denen der beiden anderen Gruppen ab als bei den Älteren.

Eine vergleichende Darstellung der Leistungen in den einzelnen Untergruppen bieten Abbildung 3 (Seite 30) und Abbildung 4 (Seite 31).

Die Ergebnisse im Benton-Test:

In der Gruppe der nicht bestrahlten Patienten zeigten 7 Probanden Leistungen, die dem für sie ermittelten IQ-Werten im HAWIK bzw. HAWIE entsprachen; fünf lagen mit ihren Leistungen unterhalb ihres IQ-Niveaus; einer hingegen erzielte bessere Ergebnisse. In der Gruppe der bestrahlten Patienten waren es fünf, die ihrem IQ entsprechende Leistungen erbrachten; fünf Patienten hatten schlechtere Ergebnisse, drei Patienten bessere.

Von den Patienten der orthopädischen Gruppe zeigten acht dem Intelligenzniveau entsprechende Ergebnisse, während drei Patienten schlechtere und zwei Patienten bessere Resultate erzielten. Wie bereits erwähnt, werden bei der Auswertung des

Abbildung 3: Ergebnismittelwerte der Patientengruppen ( Diagnosealter oder Operationsalter ≥ 6 Jahre ) im HAWIE bzw. HAWIK

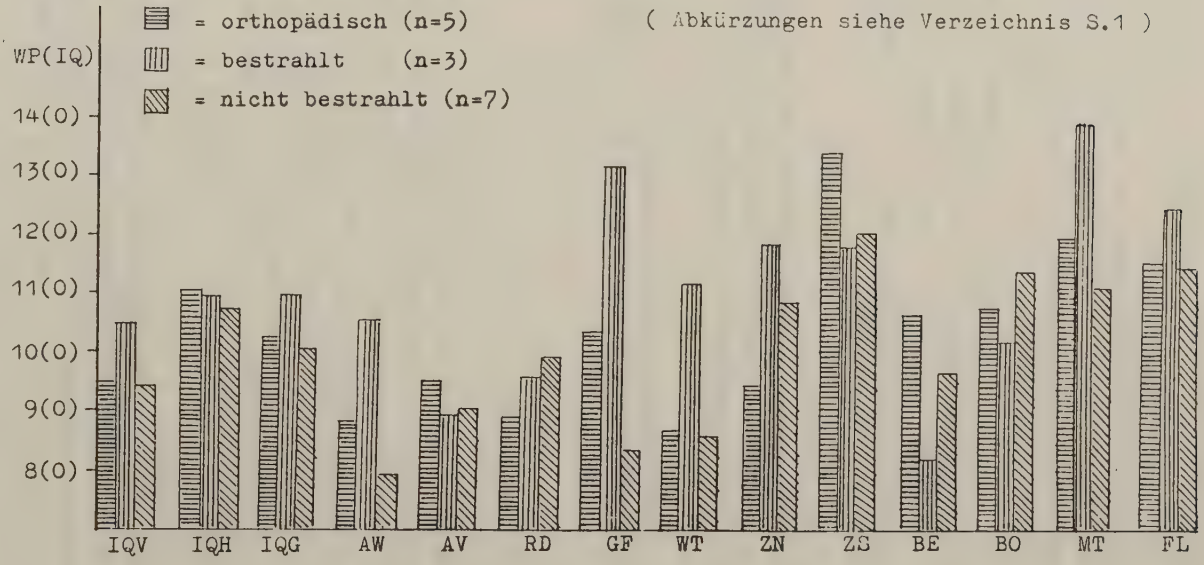
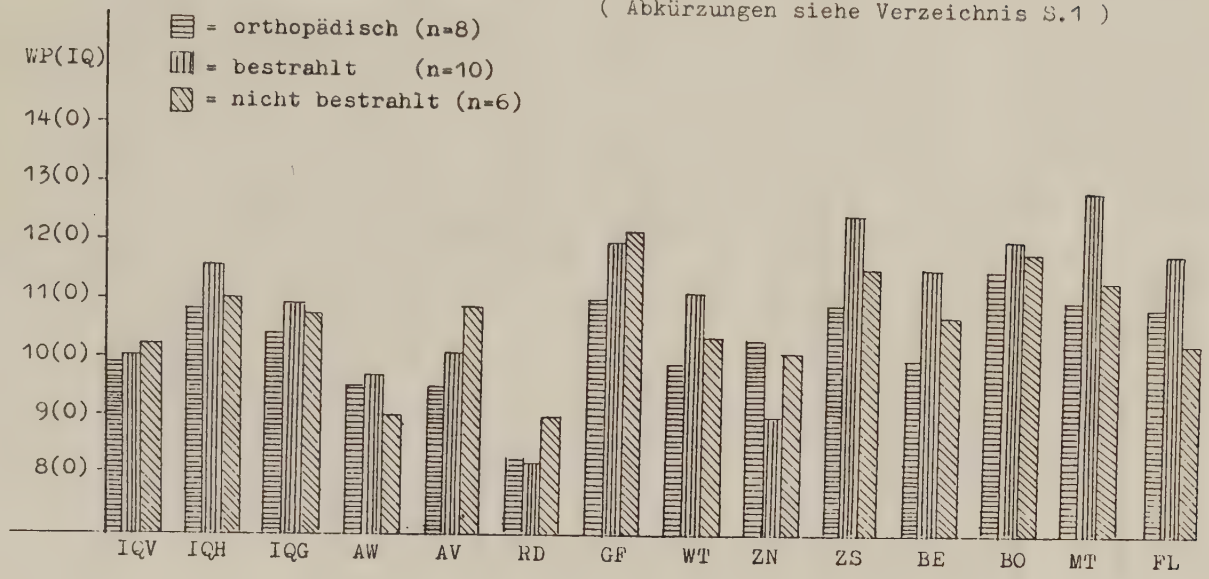


Abbildung 4: Ergebnismittelwerte der Patientengruppen ( Diagnosealter oder Operationsalter <6 Jahre ) im HAWIE bzw. HAWIK

( Abkürzungen siehe Verzeichnis S.1 )



Benton-Tests sowohl die Anzahl der Fehler aus auch die Anzahl der richtigen Wiedergaben bewertet, so daß für jeden Patienten zwei Ergebnisse vorliegen. Aus Gründen der Obersichtlichkeit wurden die Ergebnisse in 2 Kategorien unterteilt:

1. durchschnittschnittliche und bessere Ergebnisse; 2. unterdurchschnittliche Ergebnisse.

Auch hier erzielte die Gruppe der bestrahlten Patienten im ganzen etwas bessere Ergebnisse. 84 % der Resultate lagen im durchschnittlichen bis überdurchschnittlichen Bereich. In der Gruppe der Nicht-Bestrahlten waren es 61 %, von den orthopädischen Patienten 69 %, die entsprechende Leistungen zeigten.

Unterdurchschnittlich und minderbegabt waren in der Gruppe 1 (nicht bestrahlt) 5 Patienten, in Gruppe 2 (bestrahlt) 2 Patienten und in Gruppe 3 (orthopädisch) 4 Patienten. Die bevorzugten Fehlerkategorien waren in allen Gruppen "Entstellung" und "Fehlplazierung".

Die Ergebnisse der auch hier vorgenommenen Aufteilung der Patienten nach dem Alter bei Diagnose bzw. Operation sind in Tabelle 5, Seite 33, aufgeführt. Deutlich ist auch hier ein besseres Ergebnis der bestrahlten Kinder ($< 6$ Jahre bei Diagnose) gegenüber den entsprechenden Kindern der anderen Gruppe zu sehen.

Tabelle 5

Ergebnisverteilung im Benton-Test

NB = nicht bestrahlt
B = bestrahlt
O = orthopädisch

| | | < 6 Jahre | | | ≥ 6 Jahre | | | Gesamt | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | NB | B | O | NB | B | O | NB | B | O |
| Bewertung nach Anzahl der richtigen Wiedergaben | durchschnittlich und überdurchschnittl. | 4 | 8 | 4 | 5 | 3 | 5 | 9 | 11 | 9 |
| | unterdurchschnittl. | 2 | 2 | 4 | 2 | 0 | 0 | 4 | 2 | 4 |
| Bewertung nach Fehlern | durchschnittlich und überdurchschnittl. | 5 | 7 | 4 | 2 | 3 | 5 | 7 | 10 | 9 |
| | unterdurchschnittl. | 1 | 3 | 4 | 5 | 0 | 0 | 6 | 3 | 4 |

## 4. DISKUSSION

Ziel der Untersuchung war es, den möglichen Einfluß einer unterschiedlichen ZNS-Prophylaxe, der Erkrankung wie der Krankenhausaufenthalte selbst auf die Intelligenzentwicklung bzw. das allgemeine Intelligenzniveau der Kinder zu bestimmen, und mit Hilfe einer Gegenüberstellung verschiedener Gruppen (bestrahlte, nicht- bestrahlte und orthopädische Patienten) diesen Einfluß in seinen Auswirkungen näher zu bestimmen.

Ein Hauptproblem in bezug auf die Vergleichbarkeit des allgemeinen Intelligenzniveaus war jedoch die Inhomogenität der Ausgangsgruppen (bestrahlte und nicht-bestrahlte Patienten) bezüglich folgender Faktoren: Alter bei Diagnose, Alter bei Test, Abstand vom Ende der Therapie.

Ebenfalls unzureichend war die Obereinstimmung der beiden Gruppen untereinander bezüglich Schulbildung und sozialem Umfeld der Patienten. Aufgrund der geringen Anzahl zur Verfügung stehender Patienten ließen sich diese Inhomogenität jedoch nicht vermeiden.

Diese oben aufgeführten, für den Vergleich der Intelligenzniveaus wichtigen Faktoren, scheinen ebenso in den in der Einleitung (1.3) geschilderten Untersuchungen nicht oder mangelhaft berücksichtigt worden zu sein. So wird verständlich, daß EISER (1978) mit vergleichbaren Patientenzahlen zu Ergebnissen kam,die, bezogen auf das allgemeine Intelligenzniveau, den hier vorliegenden Ergebnissen genau entgegengesetzt sind. In gleichem Maße, wie in der Untersuchung von EISER bestrahlte Patienten schlechtere Ergebnisse zeigten, zeigten diese in der hier vorliegenden Untersuchung bessere Ergebnisse als nicht-bestrahlte Patienten.

Gesamt-IQ wie auch Verbal- und Handlungs-IQ scheinen somit kein trennendes Kriterium für mögliche therapieüberdauernde neuropsychologische und psychologische Störungen zu sein.

Nützlicher und aufschlußreicher erscheinen Leistungsprofilanalysen unabhängig vom IQ, jedoch unter Ausschluß von genereller Unterbegabung oder Schwachsinn. Wie bereits im Abschnitt "Patienten und Methode" dargelegt, sind die von WECHSLER vorgeschlagenen Profilinterpretationen aufgrund der hohen Intertestkorrelationen der Untertests dazu nicht geeignet (LIENERT, 1969). Zur Untersuchung eventuell vorhandener Teilleistungsstörungen ist die Durchführung des HAWIE bzw. HAWIK insofern sinnvoll und notwendig, als mit seiner Hilfe

1. generelle Unterbegabung ausgeschlossen werden kann
2. sich grobe Anhalte für solche Teilleistungsstörungen finden lassen

Bemerkenswert ist unter dem zweiten Gesichtspunkt die von GOFF et al. (1980) beschriebene und in der hier vorliegenden Untersuchung ebenfalls angedeutete Beobachtung relativ - zum eigenen Leistungsniveau - schlechterer Ergebnisse jüngerer, bestrahlter Kinder in den Untertests "Rechnerisches Denken" und "Zahlennachsprechen". GOFF et al. werten diese im Rahmen ihrer Untersuchung als Zeichen einer erhöhten Ablenkbarkeit und einer Gedächtnisschwäche der Kinder. Schwierigkeiten jüngerer, bestrahlter Kinder im Umgang mit Zahlen wurden ebenfalls in einer Studie von EISER und LANSDOWN (1977) beschrieben. Möglicherweise sind diese relativ schlechten Ergebnisse im Untertest "Zahlennachsprechen" auch als Bestätigung der von WALTHER et al. (1981) beschriebenen Störung des auditiven Kurzzeitgedächtnisses bei im Alter unter vier Jahren bestrahlten Kindern zu sehen. Das visuelle Kurzzeitgedächtnis erwies sich hingegen, ebenfalls in Bestätigung der Ergebnisse von WALTHER et al., in den guten Ergebnissen der

bestrahlten Kinder im Benton-Test als nicht beeinträchtigt. Die von ihnen ebenso beobachteten Schwierigkeiten jüngerer, bestrahlter Patienten im mathematischen Bereich werteten sie als epochentypisch. Dem würde jedoch die Tatsache widersprechen, daß das gleiche Phänomen in den anderen Gruppen nicht zu beobachten ist.
Nicht bestätigt werden konnte hingegen die in der Arbeit von WALTHER et al. (1981) beschriebene erhöhte Reflexivität jüngerer, bestrahlter Patienten mit verlangsamten Arbeitstempo und wiederholter Lösungskontrolle, soweit dies aus den unter Zeitnahme durchgeführten Untertests ersichtlich ist.

Ob die etwas schlechteren Leistungen älterer, bestrahlter Kinder in den Bereichen "Zahlen-Symbol-Test", "Bilderergänzen" und "Bilderordnen" als Hinweis auf Teilleistungsschwächen aufzufassen sind, erscheint aufgrund der kleinen Patientenzahl dieser Gruppe als eher unwahrscheinlich.

Hinweise auf besondere Störungen in der Gruppe der orthopädischen Patienten sowie in der Gruppe der nicht-bestrahlten Patienten ergeben sich aus den vorliegenden Ergebnissen im HAWIE bzw. HAWIK nicht.

Bei der Beurteilung des Benton-Tests fällt die große Zahl unterdurchschnittlicher Leistungen (nach Auswertung der Fehler) bei den älteren, nicht-bestrahlten Kindern auf, wobei die ursächliche Zuordnung aufgrund der vorliegenden Daten dahingestellt bleiben muß.

Festzuhalten bleibt, daß das allgemeine, kognitive Niveau der im Rahmen der ALL-Therapie bestrahlten Kinder in beiden Altersstufen offensichtlich nicht beeinträchtigt ist. Hingegen scheinen im Verhältnis zum Gesamtleistungsniveau schlechtere Ergebnisse der jüngeren, bestrahlten Kinder in den Bereichen "Rechnerisches Denken" und "Zahlennachsprechen" vor

dem Hintergrund gleichlautender Beobachtungen anderer Untersucher den Verdacht zu verstärken, daß möglicherweise Störungen des auditiven Kurzzeitgedächtnisses sowie eine erhöhte Ablenkbarkeit bei diesen Kindern bestehen.

Die körperliche und geistige Entwicklung leukämiekranker Kinder, ihre Förderung und Beeinflussung durch das Elternhaus (OURY, 1981; FIFE, 1978), die Schule (BLAU et al., 1980), Ärzte, Personal und Psychologen (D'ANGIO, 1974; EISER, 1979) bietet eine Vielzahl problematischer Ansätze und Fragen. Der Einfluß der Therapie als einem (wenn auch wichtigen) Faktor unter vielen ist schwer zu eruieren und in vollem Umfang erst im Laufe der Jahre, wenn überhaupt, zu überblicken.

Gerade die Diagnostik in den Bereichen der Intelligenz und der neuropsychologischen Funktionen, die in jedem Schritt ihrer Durchführung ausgesprochen störanfällig ist, stellt den Untersucher vor erhebliche organisatorische Schwierigkeiten.

So mag die gerade bei den Leukämiepatienten stark angstgeprägte Erwartungshaltung gegenüber einer "Untersuchung" mitunter zu einer Beeinflussung des Testergebnisses führen, die im Einzelfall der gesonderten Beachtung bedarf und einen Vergleich mit gesunden Kindern nicht zuläßt.

Doch zeigt gerade die Schwierigkeit der Erfassung eventueller Schäden die Notwendigkeit der Erarbeitung und Durchführung differenzierterer Tests an, wobei die Möglichkeiten ihrer Anwendung mit der glücklicherweise ständig ansteigenden Zahl geheilter Patienten zunehmen, so daß sich die Chancen für den Ausgleich solcher Störungen durch spezielle betreuende Maßnahmen erhöhen.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Verbesserung der Prognose für Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie gewinnt die Frage nach möglichen neurologischen wie psychologischen Störungen in der Entwicklung der betroffenen Kinder, insbesondere durch die aggressive ZNS-Prophylaxe, zunehmend an Bedeutung.

In der vorliegenden Untersuchung wurden 26 Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie in Langzeitremission mit psychometrischen Tests (HAWIE bzw. HAWIK, Benton-Test) untersucht.

13 dieser Patienten hatten im Rahmen der Therapie eine ZNS-Prophylaxe mit Schädelbestrahlung (24 Gy), die 13 übrigen Patienten eine ZNS-Prophylaxe ohne Schädelbestrahlung erhalten. Um den möglichen Einfluß der für die Therapie notwendigen Krankenhausaufenthalte ebenfalls zu bestimmen, wurden zusätzlich 13 orthopädische Patienten untersucht, die wegen Operationen nach CHIARI und SALTER Krankenhausaufenthalte von vergleichbarer Dauer aufwiesen.

Die Gruppen zeigten im Vergleich der durchschnittlichen Leistungen keinen signifikanten Unterschied. Verbal-, Handlungs- und Gesamt- IQ lagen im durchschnittlichen bis überdurchschnittlichen Bereich.

Relativ zum eigenen durchschnittlichen Leistungsniveau schlechtere Ergebnisse jüngerer (jünger als 6 Jahre bei Diagnose), bestrahlter Kinder in den Untertests "Zahlennachsprechen" und "Rechnerisches Denken" werden als möglicher Hinweis auf Teilleistungsstörungen diskutiert.

## 6. LITERATURANGABEN

Aur, RJA., Simone, JV., Hustu, HO. et al: Central Nervous System Therapy and Combination Chemotherapy of Childhood Lymphocytic Leukemia.
Blood: 37: 272-281 (1971)

Aur, RJA., Simone, JV., Verzosa MS., Hustu, HO., Barker LF., Pinkel DP., Rivera, G., Dahl, GU., Wood, A., Stagner, S., Mason C.: Childhood acute lymphocytic leukemia. Study VIII.
Cancer 42: 2123-2134 (1978)

Azzarelli, B., Roessmann, U.: Pathogenesis of Central Nervous System Infiltration in Acute Leukemia. Arch Pathol Lab Med 101, 203-205 (1977)

Baehner, RL.: Hematologic malignancies: leukemia and lymphoma. In: Miller, DR., Pearson, HA., Baehner, RL., McMillan, CW.: Smith's Blood Diseases of Infancy and Childhood. pp 588-646, Mosby, Saint Louis (1978)

Benton, AL.: Der Benton-Test, Handbuch: deutsche Bearbeitung von O. Spreen, Huber, Bern (1981)

Blau, HJ, Wagner, KD., Kruse, H., Eggers, G., Schulz, M., Baier, D.: Zur intellektuellen und schulischen Leistungsfähigkeit leukämiekranker Kinder. Kinderärztl Prax 48, 203-207 (1980)

BMDP 7D: Description of Groups (STRATA) with Histograms and Analysis of Variance. In: Statistical Software, Dept. of Biomathematics, University of California, Los Angeles, 210 (1980)

Chiari, K.: Ergebnisse der Frühbehandlung der angeborenen Hüftgelenksverrenkungen. Arch Orthop Trauma Surg 45: 644 (1953)

D'Angio, GJ.: Pediatric Cancer in Perspective: cure is not enough.
Cancer 35, 866-870 (1975)

Douglas, JWB.: Early hospital admissions and later disturbances of behaviour and learning, Dev. Med. Child Neurol. 17, 456 (1975)

Eiser, C., Landsdown, R.: Retrospective study of intellectual development in children treated for acute lymphoblastic leukemia.
Arch Dis Child 52, 525-529 (1977)

Eiser, C.: Intellectual abilities among survivors of childhood leukemia as a function of CNS irradiation.
Arch. Dis. Child. 53, 391-395 (1978)

Eiser, C.: Psychological Development of the Child with Leukemia: A Review. J Behav Med 2, 141-157 (1979)

Evans, AE., Gilbert, ES., Zandstra, R.: The increasing incidence of central nervous system leukemia in children (Children's Cancer Study Group A). Cancer 26, 404-409 (1970)

Fernbach, DJ.: Natural History of Acute Leukemia. In: Sutow, W., Vietti TJ., Fernbach DJ (eds.): Clinical pediatric oncology. pp. 291-327, Mosby, Saint Louis (1977)

Fife, BL.: Reducing Parental Overprotection of the Leucemic Child. Soc Sci & Med 12, 117-122 (1978)

Goff, JR., Anderson HR., Cooper, PF.: Distractibility and Memory Deficits in Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. J Dev Behav Pediatr 1, 158-163 (1980)

Hanefeld, F., Riehm, H.: Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood: Effects on the Nervous System. Neuropädiatrie 11, 3-16 (1980)

Hardisty, RM., Norman, PM.: Meningeal Leukaemia. Arch. Dis. Childh. 42 441-447 (1967)

Hertl, M., Landbeck, G. (Hrsg.): Leukämia bei Kindern. Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1969)

Holland, JF., Glidewell, O.: Chemotherapy of acute lymphocytic leukaemia of childhood. Cancer 30, 1480-1487 (1972)

Lampert, F.: Krebs im Kindesalter. Urban und Schwarzenberg (1980)

Lempp, R. (Hrsg.): Teilleistungsstörungen im Kindesalter. Huber, Bern (1979)

Lienert, GA.: Testaufbau und Testanalyse. S. 366-375. Weinheim Beltz (1969)

Ludwig, R., Meyer, E., Brandeis, WE.: Therapieabhängige zentralnervöse Komplikationen bei akuter lymphatischer Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphom im Kindesalter. Klin. Pädiat. 192, 358-364 (1980)

Mastrangelo, R., Zuelzer, WW., Ecklund, PS., Thompson, RI.: Chromosomes in the Spinal Fluid: Evidence for Metastatic Origin of Meningeal Leukemia. Blood 35, 227-235 (1970)

McElwain, TJ.: Leukaemia. In: Bloom, HJG., Lemerle, J., Neidhardt, MK., Voûte, PA. (Hrsg.): Cancer in Children. 149-161. Springer Verlag. Berlin (1975)

Meadows, AT., Evans, AE.: Effects of chemotherapy on the Central Nervous System. Cancer 37, 1079-1085 (1976)

Miller, DR.: Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Clin North Am 27, 269-291 (1980)

Oury, N.: Quelques Rêflexions à propos des Enfants atteints de Leucose et de leurs Parents. Neuropsychiatrie de l'Enfance 29, 337-342 (1981)

Pinkel, D.: Five-year follow up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia. JAMA. 216, 648-652 (1971)

Pinkel, D., Hernandez, K., Borella, L., Holton C., Aur, R., Samoy, G., Pratt, C.: Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. Cancer 27, 247-256 (1971)

Pinkel, D.: Treatment of Acute Leukemia. Pediatr Clin North Am 23, 117-130 (1976)

Poplack, DG.: Acute Lymphoblastic Leukemia and Less Frequently Occurring Leukemias in the Young. In: Cancer in the Young. Edited by: Levine, AS. pp 405-460 Masson Publishing, New York, USA (1982)

Price, RA., Johnson, WW.: The Central Nervous System in Childhood Leukemia: I. The Arachnoid. Cancer 31, 520-533 (1973)

Price, RA., Jamieson, PA.: The Central Nervous System in Childhood Leukemia II. Subacute Leucoencephalopathy. Cancer 35, 306-318 (1975)

Price, RA., Birdwell, DA.: The Central Nervous System in Childhood Leukemia III. Mineralizing Microangiopathy and Dystrophic Calcification. Cancer 42, 717-728 (1978)

Quinton, D., Rutter, M.: Early Hospital Admissions and Later Disturbances of Behaviour: An Attempted Replication of Douglas' Findings. Develp. Med. Child Neurol. 18, 447-459 (1976)

Salter, RB.: Innominate osteotomy in the treatment of congenital dislocation and subluxation of the hip. J Bone Joint Surg (Br) 43: 518-539 (1961)

Schmidtchen, S.: Psychologische Tests für Kinder und Jugendliche. Verlag für Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe. Göttingen (1975)

Schuler, D., Polcz, A., Rêvêsz, T., Koôs, R., Bakos, M., Gâl, N.: Psychological Late Effects of Leukemia in Children and Their Preventation. Med Pediatr Oncol 9, 191-194 (1981)

Soni, SS., Marten, GW., Pitner, SE., Duenas, DA., Pawazek, M.: Effects of Central-Nervous-System Irradiation of Neuropsychologic Functioning of Children with Acute Lymphocytic Leukemia. New Engl J Med 293, 113-118 (1975)

Terheggen, HG., Lowenthal, A.: Cerebrale Komplikationen der Leukämiebehandlung. III. Die subakute sklerosierende Panencephalitis. Mschr. Kinderheilk. 126, 702-708 (1978)

Terheggen, HG.: Cerebrale Nebenwirkungen bei der Behandlung akuter Leukämie im Kindesalter. II. Die Methotrexat-induzierte Encephalopatie. Mschr. Kinderheilk. 126, 696-701 (1978)

Thomas, LB.: Pathology of Leukemia in the Brain and Meninges: Postmortem Studies of Patients with Acute Leukemia and of Mice given Inoculations of L 1210 Leukemia. Cancer Research 25, 1555-1556 (1965)

Thomas, L., Dahl, G.: Zur Validität der Intelligenz-Diagnostik im reduzierten Wechslertest (WIP). Psychol. Beiträge 11, 543-550 (1969)

Walther, B., Gutjahr, P., Beron, G.: Therapiebegleitende und -überdauernde neurologische und neuropsychologische Diagnostik bei akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter. Klin. Pädiat 193, 177-183 (1981)

Wechsler, D.: Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Testband zum Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE). Deutsche Bearbeitung von A. Hardesty und H. Lauber. Huber. Bern (1964)

Wechsler, D.: Handbuch für den Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder. Hardesty, FP. und Priester, HJ. Huber. Bern (1966)

ANHANG

Einzelergebnisse der Patientengruppen im HAWIK bzw. HAWIE

A) Nicht bestrahlte Patienten: (Abkürzungen siehe Verzeichnis Seite 1)

| Nummer | Alter bei Test Jahre | Monate | Geschlecht ♀ | ♂ | IQV | IQH | IQG | Wertpunkte pro Untertest AW | AV | RD | GF | WT | ZN | ZST | BE | BO | MT | FL | Test |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 24 | 4 | | + | 103 | 99 | 101 | 10 | 12 | 10 | 8 | 9 | 12 | 14 | 5 | 6 | 10 | 14 | HAWIE |
| 2 | 20 | 7 | + | | 91 | 115 | 103 | 7 | 9 | 10 | 8 | 8 | 8 | 13 | 11 | 12 | 13 | 12 | HAWIE |
| 3 | 20 | 3 | + | | 101 | 103 | 103 | 6 | 13 | 9 | 9 | 10 | 13 | 12 | 8 | 12 | 9 | 11 | HAWIE |
| 4 | 19 | 5 | | + | 78 | 100 | 89 | 4 | 5 | 5 | 8 | 6 | 8 | 10 | 7 | 10 | 10 | 10 | HAWIE |
| 5 | 16 | 1 | | + | 80 | 97 | 88 | 5 | 5 | 8 | 4 | 6 | 8 | 7 | 8 | 9 | 10 | 9 | HAWIE |
| 6 | 15 | 5 | | + | 96 | 113 | 105 | 6 | 7 | 8 | 7 | 7 | 11 | 10 | 9 | 14 | 10 | 9 | HAWIE |
| 7 | 14 | 7 | + | | 97 | 114 | 106 | 9 | 8 | 11 | 10 | 10 | 10 | 14 | 14 | 11 | 14 | 7 | HAWIK |
| 8 | 13 | 9 | + | | 94 | 108 | 101 | 9 | 7 | 10 | 10 | 8 | 10 | 12 | 10 | 10 | 11 | 13 | HAWIK |
| 9 | 11 | 2 | | + | 123 | 136 | 132 | 12 | 15 | 9 | 17 | 15 | 13 | 15 | 14 | 14 | 19 | 14 | HAWIK |
| 10 | 10 | 7 | + | | 109 | 97 | 104 | 11 | 13 | 10 | 14 | 13 | 7 | 11 | 9 | 13 | 7 | 8 | HAWIK |
| 11 | 10 | 1 | + | | 101 | 104 | 103 | 7 | 9 | 10 | 14 | 11 | 10 | 10 | 12 | 11 | 9 | 11 | HAWIK |
| 12 | 9 | 11 | | + | 104 | 106 | 105 | 10 | 10 | 11 | 12 | 9 | 12 | 15 | 11 | 11 | 8 | 9 | HAWIK |
| 13 | 9 | 0 | + | | 97 | 117 | 108 | 9 | 14 | 8 | 7 | 9 | 11 | 11 | 12 | 13 | 16 | 10 | HAWIK |

ANHANG

Einzelergebnisse der Patientengruppen im HAWIE bzw. HAWIK

B) Bestrahlte Patienten: (Abkürzungen siehe Verzeichnis Seite 1)

| Nummer | Alter bei Test Jahre | Monate | Geschlecht ♀ | ♂ | IQV | IQH | IQR | Wertpunkte pro Untertest AW | AV | RD | GF | WT | ZN | ZST | BE | BO | MT | FL | Test |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 18 | 0 | | + | 91 | 109 | 100 | 9 | 9 | 3 | 11 | 9 | 5 | 10 | 13 | 9 | 10 | 11 | HAWIE |
| 2 | 17 | 6 | + | | 81 | 100 | 90 | 0 | 4 | 6 | 9 | 8 | 11 | 11 | 6 | 9 | 11 | 10 | HAWIE |
| 3 | 15 | 0 | | + | 106 | 115 | 111 | 6 | 9 | 7 | 11 | 7 | 13 | 13 | 9 | 7 | 13 | 11 | HAWIE |
| 4 | 14 | 11 | + | | 66 | 103 | 81 | 3 | 5 | 1 | 8 | 5 | 5 | 13 | 7 | 9 | 9 | 9 | HAWIK |
| 5 | 12 | 8 | + | | 110 | 106 | 109 | 10 | 11 | 11 | 13 | 13 | 12 | 10 | 14 | 10 | 10 | 10 | HAWIK |
| 6 | 11 | 11 | + | | 115 | 118 | 119 | 16 | 8 | 13 | 14 | 10 | 13 | 13 | 9 | 11 | 16 | 14 | HAWIK |
| 7 | 11 | 4 | | + | 123 | 113 | 120 | 16 | 14 | 9 | 16 | 15 | 11 | 11 | 9 | 11 | 15 | 13 | HAWIK |
| 8 | 12 | 8 | + | | 96 | 97 | 96 | 7 | 7 | 11 | 12 | 10 | 9 | 12 | 7 | 11 | 8 | 10 | HAWIK |
| 9 | 10 | 11 | | + | 128 | 131 | 133 | 15 | 11 | 13 | 20 | 14 | 13 | 10 | 15 | 20 | 14 | 13 | HAWIK |
| 10 | 9 | 5 | + | | 110 | 134 | 124 | 13 | 14 | 11 | 7 | 15 | 9 | 12 | 14 | 15 | 18 | 15 | HAWIK |
| 11 | 9 | 4 | | + | 108 | 120 | 115 | 10 | 11 | 8 | 13 | 14 | 11 | 14 | 16 | 11 | 13 | 10 | HAWIK |
| 12 | 10 | 1 | | + | 110 | 132 | 123 | 11 | 13 | 13 | 11 | 13 | 9 | 16 | 9 | 17 | 19 | 12 | HAWIK |
| 13 | 9 | 3 | | + | 79 | 120 | 98 | 8 | 7 | 3 | 10 | 11 | 0 | 13 | 11 | 12 | 14 | 14 | HAWIK |

ANHANG

Einzelergebnisse der Patientengruppen im HAWIE bzw. HAWIK

C) Orthopädische Patienten: (Abkürzungen siehe Verzeichnis Seite 1)

| Nummer | Alter bei Test Jahre | Monate | Geschlecht ♀ | ♂ | IQV | IQH | IQG | Wertpunkte pro Untertest AW | AV | RD | GF | WT | ZN | ZST | BE | BO | MT | FL | Test |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 24 | 5 | + | | 86 | 97 | 91 | 5 | 8 | 8 | 11 | 6 | 8 | 12 | 8 | 9 | 8 | 10 | HAWIE |
| 2 | 22 | 10 | + | | 100 | 110 | 105 | 8 | 13 | 10 | 13 | 8 | 7 | 11 | 8 | 12 | 14 | 12 | HAWIE |
| 3 | 19 | 8 | + | | 98 | 106 | 102 | 9 | 8 | 6 | 9 | 9 | 12 | 15 | 12 | 8 | 9 | 7 | HAWIE |
| 4 | 19 | 2 | + | | 112 | 123 | 118 | 10 | 11 | 10 | 10 | 9 | 15 | 12 | 11 | 16 | 12 | 12 | HAWIE |
| 5 | 18 | 4 | + | | 98 | 110 | 104 | 8 | 8 | 7 | 11 | 8 | 11 | 12 | 11 | 9 | 11 | 11 | HAWIE |
| 6 | 17 | 6 | + | | 68 | 99 | 83 | 5 | 3 | 4 | 5 | 4 | 7 | 9 | 9 | 9 | 7 | 12 | HAWIE |
| 7 | 15 | 1 | + | | 98 | 121 | 110 | 9 | 8 | 8 | 5 | 8 | 9 | 14 | 11 | 7 | 13 | 12 | HAWIE |
| 8 | 13 | 11 | + | | 97 | 122 | 111 | 10 | 8 | 10 | 12 | 10 | 8 | 12 | 11 | 17 | 13 | 13 | HAWIK |
| 9 | 13 | 1 | + | | 123 | 128 | 128 | 15 | 11 | 12 | 15 | 13 | 15 | 18 | 9 | 14 | 15 | 14 | HAWIK |
| 10 | 12 | 5 | | + | 120 | 117 | 121 | 15 | 13 | 12 | 17 | 13 | 9 | 13 | 13 | 11 | 13 | 12 | HAWIK |
| 11 | 12 | 4 | + | | 80 | 65 | 69 | 2 | 9 | 6 | 8 | 7 | 9 | 4 | 6 | 7 | 6 | 2 | HAWIK |
| 12 | 10 | 3 | + | | 101 | 103 | 102 | 13 | 9 | 5 | 11 | 14 | 9 | 11 | 10 | 13 | 11 | 7 | HAWIK |
| 13 | 9 | 8 | + | | 90 | 115 | 102 | 5 | 9 | 9 | 10 | 10 | 7 | 11 | 10 | 11 | 13 | 16 | HAWIK |

Diese Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1981 bis August 1983 an der hämatologisch-onkologischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik B in Düsseldorf angefertigt.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. Jürgens danke ich herzlich für die Oberlassung des Themas.

Frau Dipl.-Psych. Dr. B. Nef gilt mein Dank für die Einführung in die psychologischen Testmethoden.

Mein Dank gilt ebenso

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Witzel, Chefarzt der Kinderklinik des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf

Herrn Dr. med. Evers, Oberarzt am Kinderkrankenhaus der Stadt Köln

Herrn Dr. med. Kaewel, Chefarzt der Kinderklinik des Elisabeth-Krankenhauses Rheydt, Mönchengladbach

Herrn Prof. Dr. med. Winkelmann, Oberarzt an der Orthopädischen Universitätsklinik Düsseldorf

für die freundliche Unterstützung bei der Aufstellung der Patientengruppen.

Herrn Dipl.-Math. K. Hassels danke ich für die Hilfe bei der mathematischen Auswertung.

Mein Dank gilt ebenso allen Kindern, die an dieser Untersuchung teilgenommen haben, sowie ihren Eltern für die freundliche Mitarbeit.

Ich, Bernd-Willi Zanke, wurde am 10.5.1959 als Sohn der Eheleute Franz Zanke und Leni Zanke geb. Peters in Oberhausen geboren.

| | |
|---|---|
| 1966 - 1969 | Besuch der Petersschule (Grundschule) in Oberhausen |
| 1969 - 1978 | Besuch des Heinrich-Heine-Gymnasiums in Oberhausen |
| 1978 - 1985 | Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf |
| Mai 1985 | Approbation als Arzt |
| seit Juli 1985 | Assistenzarzt in der Abteilung für klinische Angiologie und Gefäßchirurgie der William-Harvey Klinik, Bad Nauheim |